

Zur Differentialdiagnose zwischen immunogenen und
autonomen Schilddrüsenüberfunktionen.
Teilergebnis einer Multicenter-Studie.

Thomas Maurer

Liss
München
1984

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt
der Universität

Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn

Zur Differentialdiagnose zwischen immunogenen und
autonomen Schilddrüsenüberfunktionen.
Teilergebnis einer Multicenter-Studie.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Thomas Maurer

aus

München

1984

Mit Unterstützung der Dt. Forschungsgemeinschaft (Wi 686/1-1)

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. C. Renate Pickardt
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

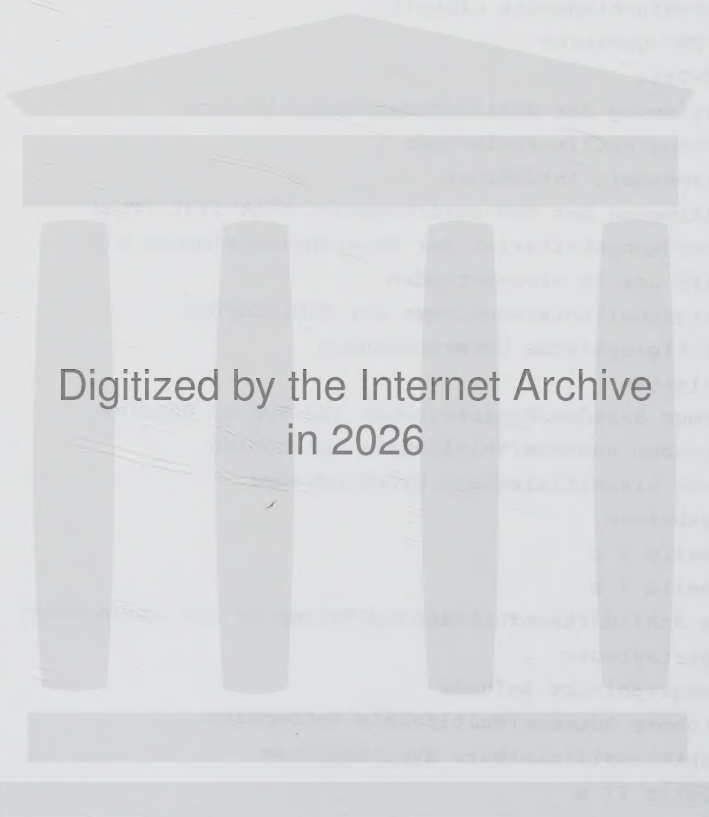
Tag der mündlichen Prüfung: 2. August 1984

Meinen Eltern

Mein herzlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. C.R. Pickardt
für die Überlassung des Themas und die jederzeit freund-
liche Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Methodik	3
Gesamt T_3	3
Gesamt T_4	3
Thyroxin-bindendes Globulin	3
T_4 /TBG-Quotient	3
TRH-Test	4
Bestimmung der Schilddrüsenautoantikörper	4
Thyreoglobulin-Antikörper	4
Mikrosomale Antikörper	4
Bestimmung der TSH-verdrängenden Aktivität (TDA)	4
Einordnungskriterien der Hyperthyreoseformen mit hilfe der in vivo-Methoden	5
Ultraschalluntersuchungen der Schilddrüse	5
Szintigraphische Untersuchungen	7
Patienten	8
Morbus Basedow/Hyperthyreose vom Typ M. Basedow	9
Autonome Adenome/Multifokale Autonomien	9
Nicht klassifizierbare Hyperthyreose	9
Ergebnisse	10
Tabelle I a	11
Tabelle I b	12
Die Schilddrüsenfunktion bei Patienten mit immunogener Hyperthyreose	13
Sonographische Befunde	14
Autonome Adenome/Multifokale Autonomien	14
Nichtklassifizierbare Hyperthyreose	15
Tabelle II a	16
Tabelle II b	17
Tabelle III	19
Diskussion	20
Die Bedeutung der Sonographie zur Differenzierung immunogener und nicht immunogener Hyperthyreosen	24
Zusammenfassung	26
Literaturverzeichnis	27



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554009_0073

Einleitung

Die diagnostische Zuordnung zur immunogenen Hyperthyreose bei vollständig ausgeprägtem Krankheitsbild des Morbus Basedow stellt keine Schwierigkeit dar, wenn die Symptome der endokrinen Ophthalmopathie und/oder des zirkumskripten Myxödems nachweisbar sind (20, 22, 27).

Andererseits ist beim einknotigen und zwei- maximal drei-knotigen autonomen Adenom die Diagnose zu sichern, wenn paranoduläres Gewebe durch übersteuerte Szintigraphie (30) oder Sonographie (14, 16, 20) klar von dem speichernden Gewebe abzugrenzen ist bzw. wenn bei multiplen kompensierten autonomen Adenomen durch Suppressionsuntersuchungen das autonome von dem regulierten Schilddrüsengewebe abgegrenzt werden kann.

Problemfälle sind Hyperthyreosen

- bei diffus speichernder Schilddrüse ohne Ophthalmopathie und/oder zirkumskriptes Myxödem,
- bei multifokalen Impulsmaxima im Technetiumszintigramm bei Struma nodosa mit und ohne regressive Veränderungen,
- bei Strumen mit heißen Knoten und diffus speicherndem paranoduläres Gewebe, bei denen im Hinblick auf die Hyperthyreose bzw. den negativen TRH-Stimulationstest Suppressionsuntersuchungen nicht sinnvoll bzw. für den Patienten gefährlich sind.

Diagnostische Zuordnungskriterien zur immunogenen Hyperthyreose sind die an den TSH-Rezeptor-bindenden und die Folgeaktionen stimulierenden Autoantikörper (8, 25, 26, 29). Als Hilfskriterien können der positive Nachweis von Thyreoglobulinantikörpern und antimikrosomalen Antikörpern (1, 3, 4, 6, 7, 21, 23, 24) dienen.

Ein indirektes Zeichen von noch ungewisser Sensitivität und Spezifität ist das echoarme Bild der gesamten Schilddrüse bei der sonographischen Untersuchung (17, 18).

Dagegen gibt es keinerlei positive Zuordnungskriterien zur Diagnose der disseminierten Autonomie der Schilddrüse.

Die Aufgabe dieser Arbeit soll es sein, die diagnostische Bedeutung der Befundmosaik aus konventionellen in vivo und in vitro-Methoden, der TDA-Bestimmung und des Ultraschallbilds zu untersuchen.

Methodik

Die Schilddrüsenhormone Gesamtthyroxin (T_4) und Gesamttrijodthyronin (T_3), das Thyroxin-bindende Globulin (TBG) und das thyreotrope Hormon (TSH) wurden radioimmunologisch bestimmt.

Gesamt- T_3 (9): Der Normalbereich liegt zwischen 80 und 160 ng/dl mit einer Grenzzone zwischen 180 und etwa 200 ng/dl, da im süddeutschen endemischen Jodmangelgebiet eine kompensatorische T_3 -Mehrsekretion bei euthyreoter peripherer Schilddrüsenfunktion mit und ohne Struma beobachtet wurde (12).

Gesamt- T_4 (9): Der Normalbereich liegt zwischen 4,5 und 10,0 µg/dl und ist abhängig von der Konzentration des Thyroxin-bindenden Globulins im Serum.

Thyroxin-bindendes Globulin (13) Referenzbereich 1,1 - 2,9 mg/dl; der TBG-Spiegel ist altersabhängig mit zwei Maxima im frühen Kindesalter und bei Erwachsenen jenseits des 50. Lebensjahrs, es steigt bei vermehrtem Östrogeneinfluß an und ist bei Lebererkrankungen mit noch guter Proteinsyntheseleistung erhöht (13).

T_4 /TBG-Quotient:

Da die T_4 -Spiegel aufgrund äquimolarer Bindung den Schilddrüsenfunktions-unabhängigen TBG-Veränderungen folgen, besteht zwischen T_4 und TBG bei normaler Schilddrüsenfunktion eine signifikante Korrelation ($r=0,574$, $p<0,001$ (13)). Durch Berechnung des Verhältnisses von T_4 zu TBG (T_4 /TBG-Quotient) werden Veränderungen des Gesamt- T_4 , die auf Veränderungen der TBG-Spiegel beruhen, eliminiert. Die Schilddrüsenfunktion wurde daher auch anhand des T_4 /TBG-Quotienten beurteilt. Normalbereich 1,8-5,7 als dimensionslose Größe.

Der Normalbereich des basalen TSH-Spiegels liegt zwischen 0 und 3,0 µE/ml. Etwa 30 % der Schilddrüsengesunden haben nicht meßbare niedrige TSH-Spiegel. Deshalb sind supprimierte TSH-Spiegel nur mit Hilfe des Thyreotropin-Releasinghormon-Stimulationstests erkennbar (5).

TRH-Test

Nach Abnahme einer Probe zur Bestimmung des basalen TSH-Spiegels wurden 200 µg TRH i.v. injiziert. Dreißig Minuten später erfolgte die zweite Blutabnahme für die erneute TSH-Bestimmung. Normalwerte des TSH-Anstiegs sind 2,7-18 µE/ml. Bei Hyperthyreosen liegt der Basalspiegel unter der Nachweisgrenze der Methode und zeigt keinen Anstieg nach TRH-Stimulation.

Bestimmung der Schilddrüsenautoantikörper

Thyreoglobulin-Antikörper (TgAK)

Die Bestimmung erfolgte mit einem Sandwich-Enzym-Immunoassay (2). Die untere Nachweisgrenze liegt bei 2 µg Equ/ml, der Variationskoeffizient ist 13 % bei 15 µg Equ/ml (n=8) und 10 % bei 55 µg Equ/ml (n=11). TgAK wurden bei Kontrollen, kalten Knoten und autonomen Adenomen nicht gefunden, jedoch bei 2 von 30 diffusen Strumen ohne Hyperthyreose und bei 44 von 73 Patienten mit Morbus Basedow (2).

Mikrosomale Antikörper (MAK)

Die Bestimmung erfolgte mit einem kommerziellen Hämagglutinationstest (Fa. Wellcome, Stratford, England, Thymune M). Titer unterhalb 1:400 werden als negativ bewertet. Bei 7 % normaler Blutspender fand sich ein positives Ergebnis mit Titern bis zu 1:1600 (Firmenangabe).

Bestimmung der TSH-verdrängenden Aktivität (TDA)

Die TSH-verdrängende Aktivität der IgG-Präparationen aus humanem Serum wurde mit Hilfe einer groben Membranpräparation aus humanem Schilddrüsenengewebe gemessen (10). In Gegenwart von TSH-Rezeptorantikörpern in der IgG-Fraktion des Patienten wird die Bindung von ¹²⁵J-TSH an die Rezeptorstrukturen der Thyreozytenmembran vermindert. TDA wird ausgedrückt als Prozent TSH-Bindung an Membranproteine in Gegenwart von IgG.

Da auch IgG gesunder Kontrollpersonen eine unkalkulierbare TSH-verdrängende Aktivität aufweist (26) werden Seren, deren

verdrängende Aktivität den Mittelwert von Normal-IgG minus 2-facher Standardabweichung unterschreitet, als positiv bewertet.

Eine TSH-Bindung unterhalb von 75 % ist positiv, Werte zwischen 75 und 85 % sind fraglich positiv. Bei Morbus Basedow findet man mit dieser Methode bei 87 % der Patienten TDA, bei Patienten mit Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow bei 77 %. TDA ist negativ bei hyperthyreoter Knotenstruma sowie bei autonomen Adenomen (10, 29). Dieser Test wird im folgenden "Münchener Methode" genannt.

Parallel zu der Bestimmung von TDA mit der Münchener Methode wurde bei der Mehrzahl der Patienten in einem Berliner Laboratorium (Prof.Dr. H. Schleusener) im Rahmen einer multizentrischen Studie ebenfalls TDA mit einer groben humanen Schilddrüsenmembran-Präparation in IgG-angereicherten Seren der Patienten gemessen (8, 24, 25). Die Bewertung der Ergebnisse erfolgte durch das Berliner Labor, da die Grenzwerte von Durchgang zu Durchgang, bezogen auf die verdrängende Aktivität des Kontroll-IgG neu ermittelt wurden. Zum Vergleich der Methoden wurden in dieser Arbeit die Labor-eigenen Bewertungen benutzt.

Einordnungskriterien der Hyperthyreoseformen mit Hilfe der in vivo-Methoden.

Die endokrine Ophthalmopathie gilt als sicheres Zeichen einer immunogenen Hyperthyreose und wird im deutschen Schrifttum als Morbus Basedow bezeichnet. Die typischen Augenzeichen des Morbus Basedow wurden durch Inspektion an den Symptomen

- Lidödeme, Conjunctivitis
 - Motilitätsstörungen der Bulbi
 - Protrusio bulbi sive bulborum
- diagnostiziert (22).

Ultraschalluntersuchungen der Schilddrüse

Die Sonographie wurde mit dem Compoundgerät (Echoview 80L,

Picker Röntgen GmbH, München) und einem 5 MHz-Schallkopf durchgeführt und visuell beurteilt. Die Schilddrüsendicke wurde gemessen und das Volumen rechnerisch ermittelt (15). Bei Morbus Basedow und Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow kann die Schilddrüse als ganzes Organ echoarm erscheinen (17, 18). Autonome Adenome bilden sich knotig, meist mit einem echoarmen Randsaum (Kapsel) und häufig mit zentraler Höhlenbildung ab. Diffuse Autonomen sind offenbar nicht echoarm (17).

Zur Differentialdiagnose autonomer Adenome wurde das 99m -Technetiumszintigramm mit der Ultraschalluntersuchung kombiniert. Regional gemessene Impulsraten und die sonographisch bestimmte Schilddrüsendicke dienen als Grundlage zur Berechnung des Impuls-Dicke-Quotienten (14).

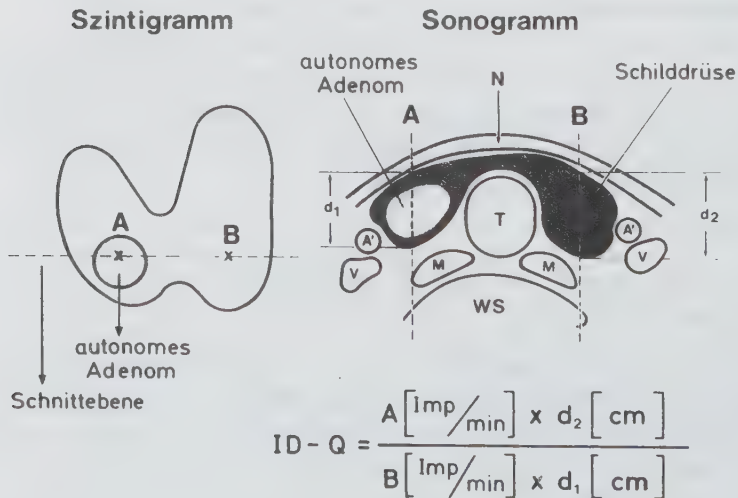


Abb. 1: Schematische Darstellung der Ermittlung des ID-Quotienten durch Kombination von Szintigramm und Sonogramm bei autonomen Adenomen der Schilddrüse (14).

Ein Impuls-Dicke-Quotient von $\bar{> 1,7}$ wurde als Indiz für ein autonomes Adenom gewertet.

Szintigraphische Untersuchungen

Die nuklearmedizinische Darstellung der Schilddrüse erfolgte meist mit 99^m Technetium oder - vor geplanter Radiojodtherapie mit 131 Jod. Bei Morbus Basedow und Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow findet sich typischerweise das szintigraphische Bild einer homogenen, schmetterlingsförmigen Schilddrüsenfigur. Kalte Knoten kommen vor.

Autonome Adenome sind durch nachfolgende nuklearmedizinische Kriterien charakterisiert:

Einknotige autonome Adenome wurden bei Patienten diagnostiziert, bei denen sich szintigraphisch ein heißer Knoten in paranodulär supprimiertem Schilddrüsengewebe abbildete (dekompensierte autonome Adenome). Das paranoduläre Gewebe wurde durch Empfindlichkeits-modulierte Szintigraphie (30) oder durch Sonographie (14, 16) nachgewiesen.

Multifokale autonome Adenome wurden bei maximal drei mehrspeichernden heißen Arealen in paranodulär supprimiertem Gewebe angenommen. Der Nachweis des paranodulären Gewebes erfolgte nach antithyreodaler Therapie und Wiedereinsetzen der endogenen TSH-Stimulation oder durch Sonographie. Voraussetzung zur Annahme eines autonomen Adenoms in nodulärer oder multifokaler Ausprägung war eine vollständige Suppression der TRH-induzierbaren Stimulation der TSH-Sekretion.

Nicht klassifizierbare Hyperthyreosen zeichneten sich dadurch aus, daß keine szintigraphischen Hinweise auf ein- oder mehrknotige autonome Adenome, keine endokrine Ophthalmopathie und negative Autoantikörper vorlagen. Erhöhte Schilddrüsenhormonspiegel zeigten die Schilddrüsenüberfunktion an, die weder einer Autonomie noch einer immunogenen Störung der Schilddrüse mit ausreichender Sicherheit zugeordnet werden konnten.

Patienten

Insgesamt gingen 49 Patienten in die Studie ein. Sie wurden im Rahmen einer europäischen Multicenter Studie über ein Jahr erfaßt. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung unbehandelt. Frühere hyperthyreote Phasen wurden ohne Rücksicht auf die Art der vorausgegangenen Therapie nicht als Ausschlusskriterium herangezogen.

Die Altersverteilung findet sich in Abbildung 2. Ein Patient mit einem autonomen Adenom war erst 19 Jahre alt. 6 Patienten waren älter als 70 Jahre, zwei von diesen mit der Morbus Basedow.

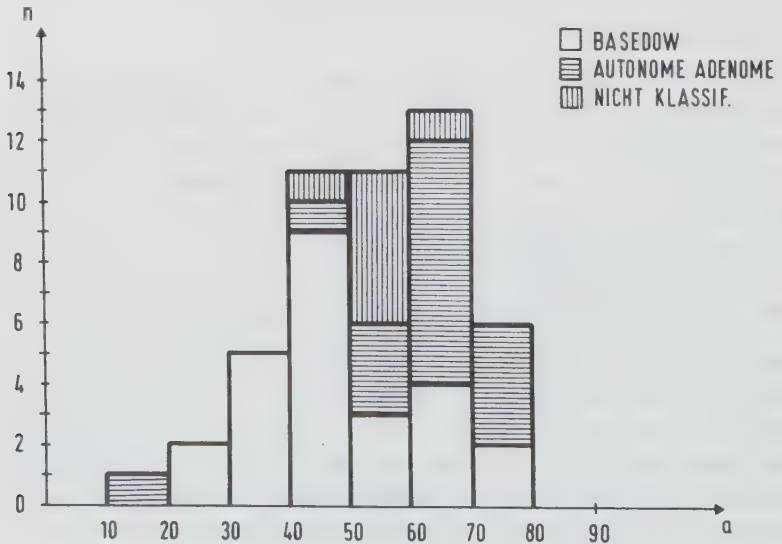


Abb. 2: Altersverteilung bei 49 Patienten mit Hyperthyreose

Morbus Basedow/ Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow

Bei insgesamt 25 Patienten (zwei Männern und 23 Frauen) im Alter von 22 bis 80 Jahren wurde eine immunogene Hyperthyreose vermutet (Tabelle I a und I b).

Autonome Adenome/ Multifokale Autonomien

Bei 17 Patienten (2 Männer, 15 Frauen) im Alter von 19 bis 77 Jahren wurde aufgrund der szintigraphischen Kriterien eine autonom bedingte Hyperthyreose diagnostiziert. 10 hatten uninoduläre (Tabelle II a) und 7 multifokale (Tabelle II b) Adenome.

Nicht klassifizierbare Hyperthyreose

7 Patienten ohne Zeichen für einen Morbus Basedow und ohne Nachweis autonomer Adenome wurden als nicht klassifizierbar eingeordnet, da in zwei Fällen die Schilddrüsenszintigramme fehlten und außerdem keine Antikörperbestimmung durchgeführt wurde (Tabelle III). Eine dieser Patientinnen entwickelte 6 Monate später eine endokrine Ophtalmopathie und wurde somit nachträglich als Morbus Basedow identifizierbar.

Die Patienten waren 42 bis 66 Jahre alt, sechs waren Frauen.

Ergebnisse

Autoantikörperbefunde bei Morbus Basedow und Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow.

Bei 12 von 25 Patienten war die Erkrankung durch die endokrine Ophthalmopathie eindeutig als Morbus Basedow zu identifizieren.

Tabelle I Patienten mit immunogener Hyperthyreose
Ia: Mit endokriner Ophthalmopathie

	Alter	Struma	Augenzeichen	Diffuses Sz.	Sonogramm	T ₄ µg/dl	TBG mg/dl	T ₄ /TBG	T ₃ ng/dl	T ₃ AK µEqv/ml	MAK	TDA München	Berlin
H.I.	55	+	+	+	+	6,0	2,3	2,6	417	6400	1:25600	54	+
M.F.	52	-	+	Ø	Ø	18,7	3,6	5,2	335	neg	neg	84	+
M.I.	36	+	+	Ø	Ø	10,8	1,9	5,7	218	2,0	neg	100	+
T.T.	41	+	+	+	+	22,2	1,1	20,2	553	Ø	Ø	33	+
W.M.	36	+	+	+	+	13,8	1,3	10,6	622	3,4	1:409600	35	+
H.L.	62	+	+	+	+	14,4	1,6	9,0	246	neg	neg	88	-
R.H.	46	-	+	+	+	12,2	1,9	6,4	374	2,0	1:400	62	+
N.L.	69	-	+	+	+	13,0	1,0	13,0	264	neg	neg	63	+
S.G.	42	-	+	+	+	7,2	1,3	5,5	165	21,5	1:1600	118	-
D.A.	80	-	+	+	-	17,0	1,6	10,6	279	3,5	neg	81	Ø
B.I.	49	-	+	+	-	36,0	2,2	16,4	683	2,0	1:400	22	+
K.M.	65	+	+	+	+	18,6	1,8	10,3	317	neg	neg	24	Ø

Zeichenerklärung:

Struma + : mit tastbarer Schilddrüsenvergrößerung
 Struma - : ohne tastbare
 Augenzeichen + : mit endokriner Ophthalmopathie
 Augenzeichen - : ohne
 Sonogramm + : Echoarmut der Schilddrüse
 Sonogramm - : uncharakteristisches, nicht echoarmes Muster
 TDA-Berlin: + positiv, - nicht nachweisbar

Tabelle I Patienten mit immunogener Hyperthyreose
Ib: Ohne endokriner Ophthalmopathie

	Alter	Struma	Augenzeichen	Diffuses Sz.	Sonogramm	T ₄ µg/dl	TBG mg/dl	T ₄ /TBG	T ₃ ng/dl	TgAK µgEgu/ml	MAK	München	TDA Berlin
B.A.	75	+	-	+	-	19,0	2,6	7,3	311	2,5	1:400	79	+
L.A.	30	+	-	Ø	Ø	25,9	2,5	10,4	759	2,0	1:25600	32	+
M.M.	39	+	-	+	+	37,4	1,7	22,0	2196	2,2	1:6400	17	Ø
S.M.	31	-	-	+	+	22,4	1,8	12,4	596	16,1	1:6400	74	-
S.C.	46	Ø	-	+	+	6,3	1,9	3,3	276	57,2	1:102400	78	+
L.E.	48	-	-	+	+	16,4	2,8	5,9	348	36,6	1:1600	67	+
W.E.	35	-	-	+	-	17,5	1,7	10,3	339	2,0	1:400	71	Ø
G.C.	63	+	-	+	+	17,1	2,3	7,4	798	62,2	1:102400	39	+
H.E.	46	+	-	+	Ø	22,1	1,4	15,8	674	11,5	1:102400	78	+
R.B.	22	-	-	+	Ø	16,7	1,5	11,1	625	15	1:6400	36	Ø
W.M.	43	+	-	+	+	18,4	1,8	10,2	320	5,9	1:25600	74	Ø
H.U.	41	+	-	-	+	7,5	2,1	3,6	216	neg	neg	22	+
K.H.	57	-	-	+	-	16,6	1,9	8,7	312	neg	neg	24	+

(Tabelle I a).

Bei diesen Patienten fand sich folgendes Autoantikörpermuster: Bei drei Patienten war TgAK und MAK eindeutig, bei zwei Patienten grenzwertig positiv; bei fünf Patienten waren beide Antikörper negativ, bei einem Patienten wurden sie nicht bestimmt. Das bedeutet, daß fünf von zwölf Patienten mit Morbus Basedow keine nachweisbaren Autoantikörper hatten.

13 Patienten ohne endokrine Ophthalmopathie (Tabelle Ib) hatten keine endokrine Ophthalmopathie und 12 von diesen eine diffuse Technetiumanreicherung in der Schilddrüse. Bei einer Patientin war bei rezidivierender Hyperthyreose ein knotiges Strumarezidiv entstanden, nur bei dieser erfolgte die Zuordnung zur immunogenen Hyperthyreose über TDA (H.O. Tabelle Ib, s.o.). In einem Fall fehlte das Szintigramm.

Diese 13 Patienten wurden aufgrund des szintigraphischen Befundes und der Autoantikörperbefunde der Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow zugeordnet. Die Autoantikörper zeigten folgende Verteilung: sieben Patienten hatten positive Werte für TgAK und MAK, zwei Patienten hatten negative Antikörpertiter. Bei vier Patienten waren die TgAK niedrig positiv, die MAK waren in zwei Fällen eindeutig positiv und in zwei Fällen grenzwertig.

Die Schilddrüsenfunktion bei Patienten mit immunogener Hyperthyreose.

21 der Patienten hatten eine klassische Hyperthyreose mit erhöhtem T_4 /TBG-Quotienten und erhöhten T_3 -Spiegeln, während bei zwei Patienten eine T_3 -Hyperthyreose, die als Hyperthyreose mit normalem Thyroxin bei normalem Thyroxin-bindenden Globulin und isoliert erhöhten T_3 -Spiegeln definiert ist, (11) hatten. Zwei Patienten hatten eine Grenzhyperthyreose (S.G., H.O. Tabelle I). Diese beiden Patientinnen hatten ein Hyperthyreoserezidiv.

8 von 25 Patienten hatten eine floride Erstmanifestation der Schilddrüsenüberfunktion, während bei 17 Patienten Hyperthyreoserezidive vorlagen. Die vorausgegangene Behandlung war bei :
 $n = 10$ eine medikamentöse antithyreodale Therapie,

n = 2 eine Strumaresektion,

n = 3 eine Radiojodbehandlung.

TDA bei immunogener Hyperthyreose.

Bei 22 dieser 25 Patienten war TDA nach der Münchner Methode positiv. Drei Patienten ohne TDA-Nachweise hatten als eindeutiges Kriterium für den Morbus Basedow eine endokrine Ophthalmopathie.

Bei 19 Patienten wurde TDA in Berlin bestimmt. Bei den Patienten mit Ophthalmopathie waren auch im Berliner Test in Übereinstimmung mit den Münchner Befunden TDA zweimal negativ und einmal diskrepant zu München positiv. Bei einem Patienten ohne Ophthalmopathie mit positivem TgAK und MAK war das Berliner Ergebnis im Gegensatz zum Münchner Ergebnis negativ.

Sonographische Befunde.

Das sonographische Bild liegt bei 20 der 25 Patienten vor. Es war nur bei 15 Patienten in Übereinstimmung mit der Diagnose echoarm, einschließlich eines Patienten mit negativem TDA-Befund (s.g., Tabelle I). Fünf Patienten, zwei mit und drei ohne Ophthalmopathie, zeigten kein echoarmes Schilddrüsenmuster. Zwei von diesen hatten eine endokrine Ophthalmopathie, alle positive TDA. Die Schilddrüsenantikörper waren bei einer Patientin negativ, bei den übrigen vier Patienten grenzwertig niedrig.

Autonome Adenome/Multifokale Autonomien.

Der szintigraphische Befund eines einknotigen autonomen Adenoms mit nachweisbarem paranodulären Gewebe sicherte bei 10 Patienten die Diagnose. Bei sieben Patienten waren mehrere heiße Knoten im Szintigramm Zeichen für multifokale autonome Autonomien. Paranoduläres Gewebe wurde durch Sonographie oder durch "endogene TSH-Stimulation" gesichert. Primär hatten alle Patienten supprimierte TSH-Spiegel.

Die MAK waren bei 16 dieser Patienten negativ. Bei vier Patienten war TgAK mit Werten von 2-2.4 µgEq/ml gerade nachweisbar. Bei einer Patientin mit einknotigem autonomen Adenom

allerdings mit 8.6 $\mu\text{gEqu/ml}$ mäßig positiv.

Die TDA-Aktivität nach der Münchner Methode war eindeutig negativ bei 16 und grenzwertig (S.A., Tabelle IIb) bei einer Patientin.

Die Einzelbefunde dieser Patienten sind in den Tabellen IIa und IIb zusammengefaßt.

Die TDA-Befunde aus Berlin stimmten bei 14 Patienten mit den Münchner Befunden überein. Bei zwei Patienten mit einknotigem Adenom (H.F., G.A.) wurde in Berlin ein positiver Befund erhoben, ebenso wie bei einer Patientin mit drei autonomen Adenomen, bei der das paranoduläre Gewebe sonographisch gesichert worden war (W.T., Tabelle IIb).

Bei 15 Patienten lagen sonographische Bilder vor. In keinem Fall fand sich eine diffuse Echoarmut der Schilddrüse.

Die Schilddrüsenfunktionsdiagnostik zeigte bei 16 Patienten eine klassische Hyperthyreose mit Erhöhung der T_4 - und T_3 -Spiegel, bei einer Patientin eine T_3 -Hyperthyreose (G.O., Tabelle IIb).

Nichtklassifizierbare Hyperthyreose.

Bei sieben Patienten konnte die Schilddrüsenüberfunktion weder einem autonomen Adenom noch der Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow zugeordnet werden (Tabelle II):

Keiner hatte eine endokrine Ophthalmopathie.

Das szintigraphische Bild zeigte in sechs Fällen eine diffuse Radionuklidanreicherung, es fehlte bei einem Patienten.

Die Schilddrüsenautoantikörper waren beide in drei Fällen negativ, in einem Fall war nur TgAK positiv, in zwei Fällen war TgAK grenzwertig positiv und wurde in einem Fall nicht bestimmt. Die mikrosomalen Antikörper waren bei sechs Patienten bestimmt und nur einmal grenzwertig positiv.

TDA war nach der Münchner Methode bei allen Patienten eindeutig negativ. Dagegen hatten vier Patienten (R.W., A.R., S.R., K.D., Tabelle II) positive Befunde nach der Berliner

Tabelle II Patienten mit autonomen Adenomen
II a: Einknotige Adenome

	Alter	Struma	einknotig	Sonogramm	T ₄ µg/dl	TBG ng/dl	T ₄ /TBG	T ₃ ng/dl	TGAK µgEq/ml	MAK	München	TDA Berlin
F.M.	61	+	+	-	18,7	2,2	8,5	538	2,4	neg	100	-
H.F.	62	-	+	-	9,1	1,4	6,5	210	neg	neg	140	+
K.C.	19	+	+	-	11,3	1,6	7,1	334	neg	neg	128	-
N.A.	67	-	+	-	19,3	1,8	10,2	422	neg	neg	109	-
S.F.	56	+	+	-	20,1	1,7	11,8	383	2,0	neg	103	-
S.A.	48	+	+	Ø	14,7	1,9	7,7	344	8,6	neg	93	-
H.M.	61	+	+	-	11,7	1,8	6,5	308	2,0	neg	134	-
O.L.	63	-	+	Ø	17,2	1,7	10,2	378	neg	neg	104	-
G.A.	68	+	+	-	14,6	1,6	9,1	368	neg	neg	109	+
K.F.	67	-	+	-	11,3	2,0	5,6	224	neg	neg	127	-

Zeichenerklärung:

Struma + : mit tastbarer Schilddrüsenvergrößerung
 Struma - : ohne tastbare Schilddrüsenvergrößerung
 Sonogramm + : Echoarmut der Schilddrüse
 Sonogramm - : uncharakteristisches, nicht echoarmes Muster
 Ø : kein Befund
 TDA-Berlin: + positiv, - nicht nachweisbar

Tabelle II Patienten mit autonomen Adenomen
IId: Multifokale autonome Adenome

	Alter	Struma	multifokal	Sonogramm	T_4 $\mu\text{g/dl}$	TBG ng/dl	T_4/TBG ng/dl	T_3 ng/dl	T_{GAK} $\mu\text{gEqu/ml}$	MAK	TDA München Berlin	
K.I.	52	-	+	-	12,6	1,8	7,0	417	neg	neg	118	-
W.T.	74	+	+	-	16,3	2,3	7,1	563	2,1	neg	109	+
S.A.	77	-	+	-	17,8	1,7	10,5	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	84	-
G.U.	76	+	+	-	12,9	2,5	5,2	206	neg	neg	150	-
T.K.	59	+	+	-	14,1	1,3	10,8	189	neg	neg	97,3	-
H.M.	76	+	+	-	11,4	1,9	6,0	203	neg	neg	108	-
S.M.	68	+	+	-	16,3	1,2	13,6	428	neg	neg	100	-

Methode. Bei drei Patienten läßt sich diese Diskrepanz nicht erklären, bei einer Patientin (K.D.) entwickelte sich nach sechs Monaten als sicheres Zeichen für den Morbus Basedow eine endokrine Ophthalmopathie.

Das sonographische Bild, das bei fünf Patienten vorliegt, zeigt in keinem Fall eine echoarme Schilddrüse.

Die Schilddrüsenfunktion zeigt bei sechs Patienten eine klassische Hyperthyreose und in einem Fall (R.W.) eine T₃-Hyperthyreose.

Tabelle III Patienten mit nicht klassifizierbarer Hyperthyreose

	Alter	Struma	Augenzeichen	Diffuses Sz.	Sonogramm	T ₄ µg/dl	TBG mg/dl	T ₄ /TBG	T ₃ ng/dl	TgAK µgEgu/ml	MAK	München	TDA Berlin
R.W.	55	-	+	-	10,1	2,0	5,05	264	neg	neg	108	+	
S.F.	52	-	Ø	Ø	13,7	1,6	8,6	346	Ø	Ø	118	-	
A.A.	58	-	+	Ø	17,6	1,7	10,4	286	neg	neg	95	+	
M.C.	42	+	+	-	13,2	2,1	6,0	304	2,5	neg	114	-	
K.S.	66	-	+	-	15,5	1,9	8,2	269	2,2	1:400	96	-	
S.R.	52	-	+	-	16,9	2,6	6,5	363	neg	neg	97	+	
K.D. ♦	59	+	(-)	+	25,5	2,3	11,1	500	9,2	neg	121	+	

* nach ca. 6 Monaten: endokrine Ophthalmopathie

* nach ca. 6 Monaten: endokrine Ophthalmopathie

Zeichenerklärung:

Struma + : mit tastbarer Struma - : ohne tastbare Struma

Augenzeichen + : mit Augenzeichen - : ohne Augenzeichen

Sonogramm + : Echoarmut der Schilddrüse Sonogramm - : uncharakteristisches, nicht echoarmes Muster

Ø : Kein Befund

TDA-Berlin: + positiv, - nicht nachweisbar

Diskussion.

Das diagnostische Arsenal zur pathogenetischen Zuordnung zu einer der beiden klar umschriebenen Formen der Schilddrüsenüberfunktion - nämlich dem Morbus Basedow mit endokriner Ophthalmopathie und dem nodulären autonomen Adenom der Schilddrüse, bei dem zwischen supprimiertem paranodulären Gewebe und funktionell aktivem Gewebe unterschieden werden kann, ist durch die Kombination der in-vitro-Diagnostik und der in-vivo-Diagnostik als ausreichend anzusehen.

Die Differentialdiagnose zwischen der Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow - also der immunogenen Hyperthyreose ohne Ophthalmopathie - und den multifokalen bzw. disseminierten Autonomien der Schilddrüse ist heute nicht sicher möglich.

Die Schilddrüsen-stimulierenden Immunglobuline bei immunogener Hyperthyreose bewirken eine Funktionssteigerung der gesamten Schilddrüse (20), falls diese in allen Teilen aus Thyreozyten besteht, deren Rezeptorbesatz der Zellmembran intakt ist und deren Peroxidase-Aktivität in der Zelle den Stimulationsreiz mit einer Schilddrüsen-hormonsynthese beantworten kann. Bei solchen Patienten resultiert ein szintigraphisch homogenes schmetterlingsförmiges Bild. Nur wenn degenerative Veränderungen beispielsweise in einer Rezidivstruma zu Knotenbildungen aus Peroxidase-negativen Zellen geführt haben, können kalte Knoten entstehen.

Wenn andererseits in einer Schilddrüse eine Vielzahl von Follikeln mit einer gesteigerten Peroxidase-Aktivität disseminiert verstreut liegen (28) und wenn das Jodangebot ausreichend hoch ist, so entsteht bei einem identischen szintigraphischen Bild eine Hyperthyreose auf dem Boden einer autonomen Funktionsstörung dieser Thyreozyten.

Diese beiden Formen der Hyperthyreose sind heute mit in vivo-Methoden und mit der konventionellen in-vitro-Diagnostik nicht von einander zu trennen. Aus diesen Gründen ist es von außerordentlicher Bedeutung, einen empfindlichen Nachweis für Schilddrüsen-stimulierende Immunglobuline zur Differentialdiagnose zur Verfügung zu haben.

Unter 32 Patienten ohne Nachweis eines autonomen Adenoms ging es um die Frage der differentialdiagnostischen Zuordnung zur immunogenen bzw. autonom bedingten Hyperthyreose. Bei 25 wurde die Erkrankung nach den vorgegebenen Kriterien, die im folgenden diskutiert werden, als immunogene Hyperthyreose klassifiziert, bei 7 Patienten konnte keine eindeutige Zuordnung getroffen werden, das bedeutet eine hohe diagnostische Unsicherheit bei etwa 22 % der Hyperthyreosen nach Ausschluß der autonomen Adenome. Wertet man die endokrine Ophthalmopathie als sicheres Zeichen für eine immunogene Hyperthyreose so ist der Anteil der nicht zuzuordnenden Patienten im verbleibenden Krankengut sogar 35 %.

Die differentialdiagnostische Bedeutung von Thyreoglobulinantikörpern und antimikrosomalen Antikörpern. Als Hilfsmethoden zur Differentialdiagnose der Hyperthyreoseformen werden hier die Schilddrüsenautoantikörper herangezogen.

Die Bildung und Sekretion von Antikörpern gegen Thyreoglobulin (TgAK) und gegen mikrosomales thyreodales Antigen (MAK) sind bei der Hashimoto-Thyreoiditis und beim Morbus Basedow mit dem morphologischen Bild einer fokalen Thyreoiditis lange bekannt (1, 2, 3, 4, 6, 7, 20, 21, 23, 24). Mit verschiedenen Hämagglutinationstests sind die Häufigkeitsverteilungen der Antikörper bei verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen beschrieben worden. So sind beim Morbus Basedow TgAK in 87-42 % (1, 21) und MAK in 100 (1) - 92 % (24) positiv. In den letzten Jahren wurden empfindliche in-vitro-Teste aufgebaut. Dabei hat sich gezeigt, daß Schilddrüsenautoantikörper bei offenbar Schilddrüsengesunden mit zunehmendem Alter vorkommen (23), daß Familienangehörige von Patienten mit einer Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow häufiger Antikörper haben als nicht verwandte Kontrollpersonen (6), daß nach Radiojodtherapie die Autoantikörperinzidenz zunimmt (4) bzw. die Titerhöhe ansteigt (4, 7) und daß bei autonomen Adenomen bei etwa 8 % (21) sowie bei Kontrollpersonen in ca. 4 % TgAK (1) vorkommen. Scherbaum (24) berichtete, daß MAK in einer Titerhöhe von 1:100 bei 6.3 % der Kontrollpersonen in einer Titerhöhe von 1:6400 bei 2.1 % der Kontrollen nachweisbar sind und daß diese Antikörper bei autonomen Adenomen um einen Faktor 2-3

häufiger vorkommen als im Kontrollkollektiv.

Diese Befunde des positiven Antikörpernachweises bei Patienten ohne manifeste Hashimoto-Thyreoiditis und ohne Morbus Basedow schränkt die Brauchbarkeit des Nachweises von TgAK und/oder MAK zur pathogenetischen Zuordnung einer vorliegenden Hyperthyreose zur Gruppe der immunogenen Hyperthyreose deutlich ein.

Bei uns zeigten Patienten mit einem Morbus Basedow in fünf von zwölf Fällen negative TgAK und sechs negative MAK. Geht man nun für Morbus Basedow und die Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow vom gleichen pathogenetischen Mechanismus aus, so bedeutet das, daß etwa 42 % mit einer immunogenen Hyperthyreose nach dem Zuordnungskriterium positive TgAK falsch eingeordnet werden. Nimmt man die mikrosomalen Antikörper, so gehen 50 % der Patienten verloren. Andererseits waren unter den autonomen Adenomen nur einmal von 16 Patienten positive TgAK nachweisbar und einmal von 4 Patienten mit einer nicht klassifizierbaren Hyperthyreose.

Das bedeutet, daß bei Menschen mit einer Hyperthyreose und einer diffusen Radionuklidanreicherung im Technetiumszintigramm die Autoantikörper nur mit Vorsicht als Kriterium für oder gegen immunogene Hyperthyreosen verwendet werden dürfen.

Thyreoidea-stimulierende Autoantikörper als Zuordnungskriterium.

Das wesentliche Kriterium für die immunogene Hyperthyreose ist die Präsenz von endogenen Autoantikörpern der IgG-Klasse, die an oder nahe bei dem TSH-Rezeptor des Thyreozyten binden und in der Zelle die typischen Folgereaktionen: Anstieg der Adenylat - Cyclase - Aktivität, der Proteinkinase-Aktivitäten, die gesteigerte Schilddrüsenhormonsynthese und gesteigerte Schilddrüsenhormonfreisetzung auslösen (20). Einzelne Untersuchungen berichten von einem praktisch 100-%-igen Nachweis solcher Schilddrüsen-stimulierender Immunglobuline durch Anstieg der Adenylatcyclase-Aktivität in Schilddrüsen Schnitten bei Morbus Basedow (zitiert nach 20).

Der Nachweis Schilddrüsen-stimulierender Autoantikörper mit Hilfe eines Radiorezeptorassay für TSH, bei dem das bindende Material aus groben, humanen Schilddrüsenpräparationen besteht

und die Bindung von IgG an Thyreozytenmembranen als diagnostisches Kriterium benutzt wird, haben eine wesentlich geringere Nachweisquote dieser TSH-bindenden Aktivität (18, 25, 26, 29). Die Nachweishäufigkeit von TDA mit dieser Methode ist bei etwa 70 - 80 % der Patienten mit endokriner Ophthalmopathie und im allgemeinen bei 40 % der Patienten ohne endokrine Ophthalmopathie positiv.

In unserer Gruppe zeigte sich, daß bei 12 von 25 Patienten mit einer postulierten immunogenen Hyperthyreose eine endokrine Ophthalmopathie vorlag und bei 13 von 25 keine Augenzeichen nachweisbar waren. Das entspricht einer Manifestation der endokrinen Ophthalmopathie unter den immunogenen Hyperthyreosen von 48 % während in einer größeren Gruppe von 360 Patienten nach Ausschluß der autonomen Adenome die endokrine Ophthalmopathie nur in 35 % dokumentiert war (27).

In dieser Patientengruppe hatten 22 von 25 Patienten TDA-Aktivität, d.h. wir fanden bei 88 % ein positives Ergebnis. Dagegen steht jedoch, daß bei 3 von 4 Patienten ohne nachweisbare TDA-Aktivität eine endokrine Ophthalmopathie die Zuordnung zum Morbus Basedow sicherte. Der Befund entspricht früheren Ergebnissen (29) und kann bedeuten, daß wir in 25 % der gesicherten Morbus-Basedow-Patienten ein falsches negatives Ergebnis zu erwarten haben.

Diskrepante Ergebnisse zwischen dem Berliner und dem Münchner Laboratorium deuten bei ähnlicher Technik auf eine unterschiedliche Empfindlichkeit des Tests hin, da bei dem klinischen Befund der endokrinen Ophthalmopathie nach dem heutigen Kenntnisstand eine gesicherte immunogene Hyperthyreose vorliegt.

Bei autonomen Adenomen, also, den sicher nicht immunogenen Hyperthyreosen, fand sich eine grenzwertige TDA-Aktivität nur bei einem von 17 Patienten (S.A., Tabelle IIb). Die Bedeutung dieses Befundes muß offen bleiben, da TgAK und MAK nicht bestimmt wurden und eine multifokale Autonomie vorlag.

Bei einknotigen Adenomen war in Übereinstimmung mit dem Schilddrüsenszintigramm TDA im Münchner Labor in allen Fällen eindeutig negativ. Dagegen zeigt die Berliner Methode bei zwei

Patienten (H.F., G.A., Tabelle IIa) positive Befunde. In diesen beiden Fällen sprechen die konventionellen Befunde eindeutig gegen eine immunogene Schilddrüsenerkrankung. Mitreaktionen oder Reaktionen anderer Immunglobuline an der Thyreozytenmembran könnten diese Befunde erklären (26). Andererseits fanden wir bisher zwei Patienten (19) mit autonomen Adenomen und klinischen und biochemischen Zeichen für einen Morbus Basedow, sodaß in seltenen Fällen beide Erkrankungen neben einander vorzukommen scheinen.

In 6 % (München) bzw. 18 % (Berlin) wurde also bei konventionell gesicherter Diagnose einer autonom bedingten Hyperthyreose gleichzeitig TDA im Serum gemessen. Diese Tatsache zeigt, daß die Differentialdiagnose nur aufgrund der Radiorezeptorassays heute noch nicht möglich ist.

In der gleichen Richtung sprechen die Befunde bei nicht klassifizierbarer Hyperthyreose. So entwickelte eine Patientin mit diffusem Szintigramm und negativer TDA-Aktivität im Münchner Labor aber positiver TDA-Aktivität im Berliner Labor sechs Monate später eine endokrine Ophthalmopathie als sicheres Zeichen einer immunogenen Hyperthyreose.

Drei weitere Patienten waren ebenfalls in München negativ und in Berlin positiv. Trotz ähnlicher Methodik wird mit den Radiorezeptorassays der beiden Laboratorien die TDA-Aktivität offenbar mit unterschiedlicher Empfindlichkeit gemessen. Eine endgültige Bewertung hinsichtlich der "Richtigkeit" beider Methoden ist nach diesen Ergebnissen nicht möglich.

Die Bedeutung der Sonographie zur Differenzierung immunogener und nicht immunogener Hyperthyreosen.

Als weitere Hilfsmethode zur Differenzierung der beiden Krankheitsbilder haben wir die Ultraschall diagnostik herangezogen, da das sonographische Bild der Schilddrüse beim Morbus Basedow zu etwa 70 % echoarm ist (17, 18). Diese Echoarmut beruht vermutlich auf der Tatsache, daß die Schilddrüse bei Morbus Basedow wenig Kolloid und kleine Follikel enthält, sodaß in den zellreichen Schilddrüsen mit wenig Kolloid weniger Echos entstehen. Bei autonomen Adenomen, multifokalen Autonomien und

disseminierten Autonomien der Schilddrüse sind die Follikel hinsichtlich ihrer Größe heterogen, ähnlich wie vergrößerte Schilddrüsen ohne Hyperthyreosen (28). Es gibt Follikel mit viel und weniger Kolloid, sodaß mehr auseinander gedrängte Echo-gebende Grenzflächen in der Schilddrüse vorhanden sind.

Bei unserer Untersuchung zeigten von den 19 untersuchten Patienten mit einem Morbus Basedow 15, also etwa zwei Drittel, ein echoarmes Bild, jedoch fand sich in vier Fällen ein inhomogenes, nicht echoarmes Bild der Schilddrüse. Diese vier Patienten hatten jedoch positive TDA. Andererseits hatten drei TDA-negative Patienten ein echoarmes Muster. Das heißt, daß die Echoarmut im Ultraschallbild einerseits und der Nachweis von TSH-verdrängender Aktivität andererseits in keiner erkennbaren Beziehung zu einander stehen, daß aber möglicherweise durch die Kombination beider Methoden die Verdachtsdiagnose eines Morbus Basedow häufiger gestellt werden kann. Die Echoarmut der Schilddrüse kann jedoch, da sie z.B. bei der Hashimoto Thyreoiditis und bei der fokalen Thyreoiditis ebenfalls vorkommt (18) nicht als ein Beweis für den Morbus Basedow herangezogen werden.

Die Befunde bedeuten, daß der positive Beweis für eine Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow gegeben ist, wenn die Augenzeichen nachweisbar sind und wenn TDA-Aktivität mit dem eher unempfindlichen Radiorezeptorassay nachweisbar ist. Da jedoch etwa 25 % der Patienten mit Hilfe des Radiorezeptorassay trotz Ophthalmopathie nicht zugeordnet werden können muß damit gerechnet werden, daß etwa ein Viertel bis ein Drittel der Patienten, die einerseits keine endokrinen Augenzeichen und andererseits kein knotiges Autonomes Adenom haben ätiologisch nicht sicher zugeordnet werden können, selbst wenn alle zur Verfügung stehenden Methoden gemeinsam herangezogen werden.

Zusammenfassung.

Die Arbeit untersucht die differentialdiagnostische Bedeutung von Autoantikörpern, die die TSH-Bindung an seine Rezeptoren in der Thyreozytenmembran hemmen.

Gegenübergestellt werden die Ergebnisse von zwei verschiedenen Radiorezeptorassays bei gesichertem Morbus Basedow, diffuser Hyperthyreose mit und ohne Antikörper gegen Thyreoglobulin und Schilddrüsenmikrosomen und bei autonomen Adenomen.

Die diagnostische Zuordnung der einzelnen Erkrankungen erfolgte durch Berücksichtigung klinischer Kriterien und szintigraphischer Befunde.

Bei autonomen Adenomen und multifokalen Autonomien war die Übereinstimmung von szintigraphischem Befund und TDA-Aktivität nach der Münchner Methode gut und nach der Berliner Methode in drei Fällen unsicher. Räumt man bei autonomen Adenomen dem Szintigramm den höchsten diagnostischen Stellenwert ein, so zeigt sich, daß die TDA-Bestimmung eine geringere Treffsicherheit hat. Zu dieser Bewertung paßt, daß bei nicht klassifizierbarer Hyperthyreose Diskrepanzen zwischen den beiden Radiorezeptorassays beobachtet wurden.

Bei klinisch gesichertem Morbus Basedow war der TDA-Nachweis in München in drei von 12 Fällen und in Berlin in zwei von 10 Fällen negativ. Bei Patienten mit Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow war in Berlin ein TDA-Wert negativ, während die Münchner Werte in drei Fällen grenzwertig und bei den übrigen Patienten eindeutig positiv waren.

Hinsichtlich der 25 % negativer Befunde bei klassischem Morbus Basedow und hinsichtlich der diskrepanten Befunde bei andersartig nicht klassifizierbaren Hyperthyreosen muß man folgern, daß zur Differentialdiagnose zwischen immunogenen und autonom bedingten Hyperthyreosen die Radiorezeptorassays noch nicht ausgereift sind.

LITERATURVERZEICHNIS:

1. AOKI, N., G. WAKISCHA, T. HIGASHI, Y. AKAZAWA, J. NAGATA
Chemical Studies on Thyroidal Autoantibodies
Endocrinol. Japon. 22 (2) (1975) 89
2. BERNUTZ, C., R. GÄRTNER, M. KEWENIG, K. HORN
A sandwich enzym immunoassay (EIA) for the determination of thyroglobulin antibodies (TbAb) in human serum
Acta endocrinologica (Kbh) suppl. 246: 80 (1982), 71
3. DONIACH, D.
Humoral and genetic aspects of thyroid autoimmunity
Clinics and Endocrinol. and Metabolism 4 (1975) 267
4. EINHORN, J., A. FABRAEUS, J. JONSSON
Thyroid antibodies after ¹³¹I-Treatment for Hyperthyroidism
J. Clin. Endocrinal. Metab. 25 (1965) 1218
5. ERHARDT, F., J. MARSCHNER, R.C. PICKARDT, P.C. SCRIBA
Verbesserung und Qualitätskontrolle der radioimmunologischen Thyreotropin-Bestimmung
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 11 (1973) 381
6. EVANS, A.W.H., J.C. WOODROW, C.D.M. McDUGALL, A.R. CHEW, R.W. EVANS
Antibodies in Families of Thyrotoxic Patients
Lancet (1967) I, 636
7. FELDT-RASMUSSEN, U., K. BECH, J. DATE, P. HYLTOFT PETERSEN, K. JOHANSEN
A prospective study of the differential changes in serum thyroglobulin and its autoantibodies during propyl-thiouracil or radioiodine therapy
Acta Endocrinol. 99, 379 (1982)
8. FINKE, R., G. SCHERNTHANER, W.R. MAYR, W. BOGNER, B. KOTULLA, H. SCHLEUSENER
Serologische Differenzierung von Immunhyperthyreose und disseminierter Schilddrüsenautonomie
Krankenhausarzt 55, 569-575 (1982)
9. GÄRTNER, R., M. KEWENIG, K. HORN, P.C. SCRIBA
A new principle of thyroxine (T₄) and triiodthyronine (T₃) radioimmunoassay in unextracted serum using antisera with binding optima at extreme pH ranges
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 18 (1980) 571

10. HABERMANN, J., C.R. PICKARDT, P.C. SCRIBA
Interaction of TSH and "TSI" with thyroid
membranes
Acta Endocrinol. (Kbh) 94, Suppl. 234: (1980), 26
11. HOLLANDER: C. S., F. MITSUMA, N. NIKEI, L. SCHENKMAN,
S. Z. BURDAY, M. BLUM
Clinical and laboratory observation in cases of
triiodothyronine toxicosis confirmed by radioimmuno-
assay
Lancet (1972) I, 609
12. HORN, K.
(T₂) Zur Bestimmung und pathophysiologischen
Bedeutung
U u. S-Manuskript (1976)
13. HORN, K., Th. KUBICZEK, C. R. PICKARDT, P. C. SCRIBA
Thyroxin-bindendes Globulin (TBG): Präparation
radioimmunologische Bestimmung und klinisch-
diagnostische Bedeutung
Klin. Wschr. 55 (1977) 881
14. IGL, W., U. FINK, H. OBERMÜLLER, R. MAYER, J. LISSNER
Die Kombination von Szintigramm und Sonogramm
in der Diagnostik des autonomen Adenoms
Radioaktive Isotopie in Klinik und Forschung
Bd. 14. 237 (1980)
15. IGL, W., P. LUKAS, B. LEISNER, U. FINK, M. SEIDERER,
C. R. PICKARDT, J. LISSNER
Sonographische Volumenbestimmung der Schilddrüse,
Vergleich mit anderen Methoden
Nuklearmedizin, Band XX (1981) Nr. 2, 64
16. LEISNER, B., W. IGL, P. C. SCRIBA
Fortschritte in der Diagnostik der autonomen
Schilddrüsenadenome
Akt. endokrinol. 1, 91 (1980)
17. LEISNER, B., A. WITTE, Th. MAURER, W. IGL, C. R. PICKARDT
Wertigkeit der Sonographie in der Differenzialdiagnose
der Hyperthyreose
21th International annual Meeting, Soc. Nucl.Med.,
Ulm (1983)
18. MAIER, K., P. PFANNENSTIEL, W. ADAM, H. HIRSCH, N. STEIN,
Chr. UTECH
Sonographische Strukturen bei Autoimmunerkrankungen
der Schilddrüse
Internist. Welt 4 (1981) 422-427

19. MÜLLER, O. A., W. IGL, B. LEISNER, C. R. PICKARDT,
Autonomous thyroid adenoma with immunological
signs of Graves' disease
Acta. endocrinol. (Kbh) 96 Suppl. 240 (1981) 24
20. OBERDISSE, K., E. KLEIN, D. REINWEIN
Die Krankheiten der Schilddrüse
2. Auflage Thieme (1980) S. 370
21. PEAKE: R. L., D. B. WILLIS, G. K. ASCIMAKIS, W. P. DEISS
Radioimmunologic assay for antithyroglobulin
antibodies
J. Lab. Clin. Med. 84 (6) (1974) 907
22. PICKARDT, C. R., K. D. BOERGEN, H. G. HEINZE
Endokrine Ophthalmopathie
Internist 15 (1974) 497
23. SCHATZ, H.
Untersuchungen zur prognostischen Wertigkeit
der Schilddrüsenantikörper sowie des HLA-Typs
für den Verlauf der Hyperthyreose
Krankenhausarzt 55 (1982) 587
24. SCHERBAUM, W. A., K. O. ROSENAU, F. J. SEIF
Antikörper gegen Schilddrüsenmikrosomen und
Thyreoglobulin beim Mrobus Basedow und anderen
Erkrankungen
Med. Welt 30 (1979) 1401
25. SCHLEUSENER, H., G. SCHERNTHANER, W. R. MAYER,
P. KOTULLA, H. HABERMANN, R. FINKE, H. MEINHOLD,
K. KOPPENHAGEN, D. EMRICH, K. W. WENZEL, K. JOSEPH
HLA-Typisierung und Bestimmung Schilddrüsen-
stimulierender Antikörper bei hyperthyreoten
Patienten
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 87 (1981) 389
26. SCHLEUSENER, H., P. KOTULLA, R. FINKE, H. SÖRJE,
H. MEINHOLD, F. ADLKOFER, K. W. WENZEL
Relationship between thyroid status and Graves'
disease-specific immunoglobulins
J. Clin. Endocrinol. Metab. 47 (1978) 379
27. SCRIBA, P. C., C. R. PICKARDT, K. HORN, F. SPELSBERG,
B. GÜNTHER, H. G. HEINZE, B. LEISNER
Vergleich der Ergebnisse der Radiojod-, chirurgischen- und medikamentösen Behandlung des M.
Basedow
Schilddrüse 1981, Henning Symposium Publication,
Georg Thieme Verlag (1982)

28. STUDER. H., F. RAMELLI
Simple Goiter and its Variants: Euthyroid and
hyperthyroid Multimodular Goiters
Endocrine Reviews (1982) 16J
29. WITTE, A., J. HABERMANN, C. R. PICKARDT
Is TSH-displacing activity (TDA) a helpful
parameter in the diagnosis and follow-up of
Graves' disease?
Acta endocrinol. (Kbh) Suppl. 246: 80 (1982) 73
30. WÖHLER, J., H. G. HEINZE, C. R. PICKARDT, T. ERHARDT,
P. C. SCRIBA
Eine neue risikolose Methode zur Diagnostik
dekompensierter autonomer Adenome der Schilddrüse
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974) 1240

Lebenslauf

Am 23. Februar 1954 wurde ich, Thomas Maurer, als zweites Kind des Diplombraumeisters Otto-Jakob Maurer und seiner Ehefrau Emilie, geb. Grichtmaier, in München geboren.

Im Alter von 6 Jahren kam ich im Herbst 1960 in die Volksschule St. Jakob Freising-Vötting und besuchte diese bis einschließlich der 4. Klasse. Nach bestandener Aufnahmeprüfung trat ich 1964 in das Dom-Gymnasium Freising über und erhielt dort, am Neusprachlichen Zweig, im Juni 1973 das Zeugnis der Reife. Von Juli 1973 bis einschließlich März 1975 leistete ich nach Verpflichtung auf 21 Monate den Wehrdienst ab. Von April 1975 ab begann ich eine Lehre als Zahntechniker, die ich im Sommer 1977 mit der Gesellenprüfung abschloß. Danach arbeitete ich als Zahntechniker bis zum April 1979.

Vom Sommer 1979 bis Winter 1983/84 studierte ich Zahnheilkunde an der Ludwig-Maximilians-Universität München, wo ich im Frühjahr 1984 das Staatsexamen ablegte.

Mit den Arbeiten zu der vorliegenden Dissertation begann ich im Frühjahr 1982.

